

HBK 点滴静注投与の泌尿器科領域における臨床的検討

井川 幹夫・中野 博・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

DKB の誘導体である HBK の筋注投与の臨床的有用性については、既に確認されており、今回は泌尿器科症例に対する本剤の点滴静注投与について、臨床的に検討した。複雑性尿路感染症 10 症例に対して 1 回に HBK の 75 mg、または 100 mg を電解質溶液に溶解して 1~1.5 時間の点滴静注 1 日 2 回、原則として 5 日間投与し、以下の結果を得た。

- 1) 総合臨床効果は、著効 5 例 (50%)、有効 1 例 (10%)、無効 4 例 (40%) で、総合有効率は 60% であった。
- 2) 細菌学的効果は、本剤投与前分離菌株 12 株中 9 株が消失し、細菌消失率は 75% であった。本剤投与後も存続した *P. maltophilia* 1 株は MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. cepacia* 2 株は MIC が 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、細菌学的効果と MIC との関連が示唆された。
- 3) 自他覚的副作用、臨床検査値の異常などは認められなかった。

DKB の新規誘導体である HBK は抗菌スペクトラムが広く、従来のアミノ配糖体抗生物質よりも腎および聴器毒性が比較的に低い特徴を有する。HBK の筋注による投与の臨床成績は既に検討され、その有用性および安全性が確認されている。今回、HBK の点滴静注による投与法の臨床的有用性および安全性を追究する目的で、複雑性尿路感染症 10 例を対象として検討を行なったので報告する。

I. 対象と方法

対象は昭和 59 年 6 月より昭和 59 年 9 月までの期間の広島大学医学部附属病院泌尿器科の入院患者で、23 歳から 80 歳までの男性 9 例、女性 1 例である。いずれも尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症例である。基礎疾患の内訳は腎結石 1 例、膀胱結石 1 例、前立腺肥大症 2 例、前立腺肥大症術後 2 例、前立腺癌 3 例、尿道腫瘍 1 例である。

男性は中間尿またはカテーテル尿、女性はカテーテル尿を採取して、定量培養で菌数が 10^4 コ/ml 以上みられ、かつ尿沈渣において白血球が 5 コ/hpf 以上認められた症例を対象とした。

投与方法は 1 回に HBK を 75 mg、ないし 100 mg を電解質溶液に溶解し 1~1.5 時間かけて点滴静注し 1 日 2 回、原則として 5 日間投与した。

臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準 (第二版)¹⁾ における複雑性尿路感染症の薬効評価基準に従った。また分離菌株の MIC と臨床効果との関連を検討した。

副作用については腎および聴覚障害の発現に注意し、投与前後の臨床検査値の変動を検索した。

II. 成績

複雑性尿路感染症例に対する HBK 点滴静注投与の治療成績を Table 1 に一括して表示した。

1) 膿尿、細菌尿に対する効果および総合臨床効果 (Table 2)

本剤の膿尿に対する効果は、正常化 8 例 (80%)、改善 1 例 (10%)、不変 1 例 (10%) であった。細菌尿の推移は、陰性化 5 例 (50%)、菌交代 2 例 (20%)、不変 3 例 (30%) であった。総合臨床効果は著効 5 例 (50%)、有効 1 例 (10%)、無効 4 例 (40%) であり、総合有効率は 60% であった。

2) 疾患病態群別の治療効果 (Table 3)

総合有効率は単独感染症例では 50%、混合感染症例では 100% であった。各群の総合有効率は第 1 群 50%、第 2 群 0%、第 3 群 100%、第 4 群 66.7%、第 5 群は 100% であった。

3) 細菌学的効果 (Table 4)

本剤投与前に分離された菌株は計 12 株あり、*S. faecalis*、*P. cepacia* および *A. calcoaceticus* が各 2 株、*S. epidermidis*、*S. aureus*、*P. morgani*、*E. cloacae*、*P. maltophilia* および *E. coli* が各 1 株である。本剤投与により 12 株中 9 株が消失し、細菌消失率は 75% であった。治療後に存続した 3 株の内訳は、*P. cepacia* 2 株、*P. maltophilia* 1 株である。なお本剤投与後に出現した菌株は *S. marcescens* 1 株、*F. odoratum* 1 株である (Table 5)。

4) MIC と細菌学的効果との関係 (Table 6)

本剤投与前の分離菌 12 株について MIC を測定し、細菌学的効果との関係を検討した。MIC が 0.2 $\mu\text{g/ml}$

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with HBK (D.I.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**	Side effects
						Dose (mg X /day)	Duration (day)		Species	Count	MIC		
1	78	M	C.C.C. BPH	+ (urethra)	1	75 X 2	5	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	0.78	Poor	(-)
2	77	M	C.C.C. Prostatic ca.	+ (urethra)	1	100 X 2	5	+	<i>P.morganii</i>	10 ⁷	0.78	Excellent	(-)
3	62	M	C.C.C. After TUR-P	-	2	75 X 2	5	+	<i>P. cepacia</i>	10 ⁶	>800	Poor	(-)
4	73	M	C.C.C. After TUR-P	-	2	100 X 2	5	+	<i>P. cepacia</i>	10 ⁵	400	Poor	(-)
5	52	M	C.C.P. Lt. renal stone	-	3	100 X 2	5	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	0.78	Excellent	(-)
6	66	F	C.C.C. Urethral tumor	-	4	75 X 2	3	+	<i>P. maltophilia</i>	>10 ⁶	100	Poor	(-)
7	61	M	C.C.C. Prostatic ca.	-	4	75 X 2	5	+	<i>S. aureus</i>	≥10 ⁶	0.2	Excellent	(-)
8	23	M	C.C.C. Bladder stone	-	4	100 X 2	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	100	Excellent	(-)
9	80	M	C.C.C. Prostatic ca.	+ (urethra)	5	75 X 2	5	+	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	0.78 0.2	Moderate	(-)
10	77	M	C.C.C. BPH	+ (urethra)	5	100 X 2	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁶	200 0.78 50	Excellent	(-)

* Before treatment

** Criteria by the committee of UTI

Table 2 Overall clinical efficacy of HBK in complicated UTI treated with HBK

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	5		
Decreased				
Replaced	1		1	2 (20.0%)
Unchanged	2	1		3 (30.0%)
Efficacy on pyuria	8 (80.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	Case total 10
	Excellent	5 (50.0%)	Overall effectiveness rate 6 / 10 (60.0%)	
	Moderate	1		
	Poor	4		

Table 3 Overall clinical efficacy of HBK classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (20.0%)	1	0	1	50 %
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (20.0%)	0	0	2	0 %
	3rd group (Upper UTI)	1 (10.0%)	1	0	0	100 %
	4th group (Lower UTI)	3 (30.0%)	2	0	1	66.7%
	Sub total	8 (80.0%)	4	0	4	50 %
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (20.0%)	1	1	0	100 %
	6th group (Catheter not indwelt)	0 (0 %)				
	Sub total	2 (20.0%)	1	1	0	100 %
Total		10 (100 %)	5	1	4	60 %

の *S. epidermidis* 1株, *S. aureus* 1株, MIC が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の *P. morganii* 1株, *E. cloacae* 1株, *E. coli* 1株および *A. calcoaceticus* 2株は全て消失した。*S. faecalis* は MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ の 1株および 100 $\mu\text{g/ml}$ の 1株はいずれも本剤投与後消失した。一方 MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ の *P. maltophilia* 1株, MIC が 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の *P. cepacia* 2株は本剤投与後も存続した。

5) 副作用

自他覚的に副作用は認められず, 本剤投与前後の臨床検査値にも異常な変動はみられなかった。

III. 考 察

HBK は新たに開発されたアミノ配糖体抗生物質で広

い抗菌スペクトラムを有し, アミノ配糖体抗生物質に発現頻度が高い聴器毒性が極めて弱い特徴を有する⁹⁾。本剤の臨床的有用性および安全性については, 既に筋注投与によって実証されている⁹⁾。アミノ配糖体抗生物質の投与は筋肉内投与が一般的であるが, 薬剤の筋注投与は局所痛, 硬結, 筋萎縮などの問題があり, また出血傾向を伴う重症感染症などの症例に対して不適とされている⁹⁾。よってアミノ配糖体抗生物質の投与において, 筋注以外の投与方法が求められる傾向にあり, 例えば坐剤による投与は DKB が動物実験により検討されている⁹⁾。より一般的な投与方法である点滴静注については TOB で試みられ, TOB の 1時間点滴静注により筋注法と同様の血中

Table 4 Bacteriological response to HBK in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	0
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100)	0
<i>P. morgani</i>	1	1 (100)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	0
<i>P. cepacia</i>	2	0 (0)	2
<i>P. maltophilia</i>	1	0 (0)	1
<i>E. coli</i>	1	1 (100)	0
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2 (100)	0

* : Regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appearing after HBK treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. marcescens</i>	1
<i>F. odoratum</i>	1

* : Regardless of bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological responses

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ($10^8/\text{ml}$)												Total		
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400		>400	
<i>S. epidermidis</i>	1/1*														1/1
<i>S. aureus</i>	1/1														1/1
<i>S. faecalis</i>									1/1	1/1					2/2
<i>P. morgani</i>			1/1												1/1
<i>E. cloacae</i>			1/1												1/1
<i>P. cepacia</i>												0/1	0/1		0/2
<i>P. maltophilia</i>										0/1					0/1
<i>E. coli</i>			1/1												1/1
<i>A. calcoaceticus</i>			2/2												2/2
Total	2/2		5/5						1/1	1/2		0/1	0/1		9/12

* No. of strains eradicated
No. of strains examined

濃度推移がみられ、1時間点滴静注法は筋注法と同等の安全性と有効性が確認されている⁹⁾。今回の HBK の点滴静注実施においても、点滴時間は1~1.5時間に規定されており、その臨床的効果および安全性の検討を目的としている。

複雑性尿路感染症 10 例に対する本剤の点滴静注法の臨床成績をみると、細菌尿陰性化の頻度が 50% であったが、膿尿に対する効果は正常化が 80% であり、著者らが発表した本剤の筋注投与症例の膿尿正常化 30%⁹⁾と比較して優れた成績を示している。分離菌株 12 株のうち 9 株が本剤投与後に消失し、3 株が存続した。同じ *Pseudomonas* 属でも *P. aeruginosa* では HBK の耐性菌は少ないといわれている⁹⁾が、存続した分離菌株は *P. cepacia* 2 株、*P. maltophilia* 1 株であった。存続した分

離菌株の MIC は、*P. cepacia* の 2 株は 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上、*P. maltophilia* の 1 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、細菌学的効果と MIC との相関が示唆された。

副作用については、アミノ配糖体抗生物質に特有の腎および聴器毒性に注意して観察したが、自他覚的に副作用はみられず、臨床検査値にも有意の変動は認められなかった。アミノ配糖体抗生物質は、聴覚器毒性や腎毒性などの副作用を有し、これに加えて有効治療濃度域と中毒濃度域が近接しており、その投与は慎重でなければならないとされている⁹⁾。実験的に HBK の腎毒性は DKB よりも軽⁷⁾、聴器毒性は AMK よりも相当低いことが示されている⁹⁾。HBK は臨床的にも他のアミノ配糖体抗生物質よりも副作用の発現頻度が低く、その頻度は筋注投与で 1.0%⁹⁾、点滴静注投与でも 1.7% と低

値であった。今回の検討により、本剤は従来のアミノ配糖体抗生物質よりも副作用の発現頻度が低く、かつ点滴静注法によっても安全な投与が可能であり、臨床効果も優れていることが確認されたものと考えられる。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 新島端夫, 岸 洋一: 新薬シンポジウム(2)HBK, 泌尿器科。Chemotherapy 32: 259~260, 1984
- 3) 高橋 悟, 篠崎公一, 佐々木康人, 増原康壯, 田中美雄, 佐野隆志, 染谷一彦: 臨床薬物動態理論に基づく Tobramycin 投与設計法の検討—筋注法と点滴静注法の比較—。Chemotherapy 31: 1114~1123, 1983
- 4) 折笠義則, 宮内慶之輔, 岡本了一, 数野勇造, 鬼海庄一郎, 尾花芳樹, 西野武志: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析, マウス実験的感染症に対する Dibekacin (DKB) 坐剤の治療効果。Chemotherapy 31: 456~461, 1983
- 5) 井川幹夫, 中原 満, 中野 博, 仁平寛巳: HBK 筋注投与の泌尿器科領域における臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-1): 482-486, 1986
- 6) 大越正秋, 他: 本邦におけるアミノ配糖体抗生物質耐性菌の検索。Chemotherapy 31: 976~987, 1983
- 7) 斎藤 篤: 新薬シンポジウム(2)HBK, 腎毒性。Chemotherapy 32: 258, 1984
- 8) 大槻好正, 大谷 巖, 相川 通, 佐藤洋子, 安斎友博, 大内 仁: 新アミノ配糖体抗生剤 HBK の聴器毒性に関する実験的研究。Ear Res. Jpn. 15: 278~283, 1984
- 9) 大森弘之: 新薬シンポジウム(2)HBK, 副作用。Chemotherapy 32: 260, 1984

CLINICAL INVESTIGATION OF HBK WITH DRIP INFUSION IN THE UROLOGICAL FIELD

MIKIO IGAWA, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

HBK, a derivative of DKB, was already evaluated as to clinical usefulness of intramuscular administration. The purpose of this investigation was to examine clinical effectiveness and safety of the administration of HBK by drip infusion for complicated urinary tract infection. Ten patients with complicated urinary tract infection were given HBK at daily dose of 150 mg or 200 mg by drip infusion for 5 days and the following results were obtained.

- 1) Clinical effects were evaluated excellent in 5 cases, moderate in 1 case and poor in 4 cases, and overall clinical effectiveness rate was 60%.
- 2) Bacteriologically, 9 out of 12 strains were eradicated after treatment with HBK and eradication rate was 75%. One strain of *P. maltophilia* and two strains of *P. cepacia*, those persisted after treatment, had high MIC values.
- 3) There were no side effects and no abnormalities in laboratory findings after administration of HBK.